

**OPTIMASI FORMULA GEL IBUPROFEN MENGGUNAKAN GELLING
AGENT HPMC DAN SOLUBILIZER POLOXAMER 407 DENGAN METODE
*FACTORIAL DESIGN***



**Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I pada Jurusan
Farmasi Fakultas Farmasi**

Oleh:

FITRI YUNI NUR WIDYAWATI

K 100 150 026

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
2019**

HALAMAN PERSETUJUAN

**OPTIMASI FORMULA GEL IBUPROFEN MENGGUNAKAN GELLING
AGENT HPMC DAN SOLUBILIZER POLOXAMER 407 DENGAN METODE
*FACTORIAL DESIGN***

PUBLIKASI ILMIAH

oleh:

FITRI YUNI NUR WIDYAWATI

K 100 150 026

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen Pembimbing


Gunawan Setiyadi, M.Sc., Apt

NIK.925

HALAMAN PENGESAHAN

**OPTIMASI FORMULA GEL IBUPROFEN MENGGUNAKAN GELLING
AGENT HPMC DAN SOLUBILIZER POLOXAMER 407 DENGAN METODE
FACTORIAL DESIGN**

OLEH

FITRI YUNI NUR WIDYAWATI

K 100 150 026

**Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada hari Rabu, 24 Juli 2019
dan dinyatakan telah memenuhi syarat**

Dewan Penguji:

1. Erindyah Retno W., Ph.D., Apt

(Ketua Dewan Penguji)

(.....)

2. Setyo Nurwaini, M. Sc., Apt

(Anggota I Dewan Penguji)

(.....)

3. Gunawan Setiyadi, M. Sc., Apt

(Anggota II Dewan Penguji)

(.....)

Dekan,



Abis Saifudin, Ph.D., Apt

NIK. 956

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam naskah publikasi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 26 Juni 2019

Penulis



Fitri Yuni Nur Widyawati

K 100 150 026

OPTIMASI FORMULA GEL IBUPROFEN MENGGUNAKAN GELLING AGENT HPMC DAN SOLUBILIZER POLOXAMER 407 DENGAN METODE *FACTORIAL DESIGN*

Abstrak

Ibuprofen merupakan obat golongan NSAID dapat digunakan untuk meredakan inflamasi. Ibuprofen diformulasikan menjadi sediaan gel karena meminimalkan efek samping jika digunakan secara oral. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi kadar HPMC (*gelling agent*) dan poloxamer 407 (*solubilizer*) terhadap sifat fisik gel serta untuk mendapatkan formula yang optimum. Rancangan formula dibuat dengan metode *factorial design* dengan komponen poloxamer 407 (X_1) dan HPMC (X_2) dengan respon pH, viskositas, daya sebar dan daya lekat. Formula optimum menunjukkan konsentrasi HPMC 2,23% dan poloxamer 407 20% dengan nilai *desirability* 0,240. Hasil uji *one sample t-test* antara hasil prediksi *factorial design* dengan rata-rata hasil uji formula optimum menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan ($p>0,05$). Hasil uji t berpasangan pada uji stabilitas hari ke 0 dan 28 menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan ($p>0,05$). Sehingga dapat disimpulkan hasil uji dengan prediksi *factorial design* menunjukkan hasil yang sama dan stabilitas yang baik, serta hasil uji penetrasi dengan alat difusi sel Franz menggunakan membran PVDF (Polyvinylidenedifluoride) menunjukkan jumlah kumulatif formula optimum gel ibuprofen yang terpenetrasi per luas area selama 7 jam yaitu 18909,209 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Kata Kunci: gel, HPMC, optimasi, penetrasi, poloxamer 407.

Abstract

Ibuprofen is a NSAIDs group can be used to relieve inflammation. Ibuprofen is formulated into gel preparations because it minimizes side effects if used the oral. The research is aimed to determine the variation in levels of HPMC (*gelling agent*) and poloxamer 407 (*solubilizer*) on the physical properties of the gel. It is aimed to obtain the optimum formula. The formula's design was made by the factorial design method with poloxamer 407 (X_1) and HPMC (X_2) components with the response of pH, viscosity, spread ability and adhesion. The optimum formula showed the concentration of HPMC 2.23% and poloxamer 407 20% with a *desirability* value of 0.240. The results of the one t-test sample between the prediction of the factorial design and the average results of the optimum formula test showed that there were no significant difference ($p>0.05$). The results of the paired t test on the day 0 and day 28 stability test showed there were no significant difference ($p>0.05$). So that it can be concluded that the results of the factorial design prediction show the same results and good stability, and the penetration test results showed the cumulative sum of the optimum formula for ibuprofen gel that which penetrated per area for 7 hours is 18909,209 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Keywords: gel, HPMC, optimation, penetration, poloxamer 407.

1. PENDAHULUAN

Ibuprofen merupakan turunan dari asam arilasetat. Obat ini golongan NSAID dengan sifat analgesik dan antipiretik (Sweetman, 2009). NSAID merupakan terapi yang sering digunakan untuk meredakan inflamasi terutama untuk mengurangi rasa nyeri akibat peradangan pada berbagai kondisi

rematik dan arthritis. Ibuprofen memiliki keterbatasan penggunaan karena memiliki efek samping pada saluran pencernaan diantaranya gastritis dan pendarahan gastrointestinal (Lecy *et al.*, 2009). Untuk meminimalkan efek samping dari ibuprofen, maka dikembangkan menjadi sediaan transdermal dalam bentuk gel yaitu melalui kulit manusia, karena kulit merupakan salah satu yang mudah diakses untuk penghantaran obat.

Gel merupakan sediaan topikal yang memiliki keuntungan dibanding sediaan topikal lainnya yaitu tidak lengket, mempunyai aliran tiksotropik dan pseudoplastik yaitu jika disimpan gel berbentuk padat dan jika dikocok akan segera mencair (Adnan, 2017), serta mempunyai daya penyebaran sangat baik (Fatmawaty, *et al.*, 2016).

Ibuprofen dalam bentuk asam tidak larut dalam air dengan kisaran kelarutan 0,08-0,14 mg/mL. Kelarutan bahan obat berpengaruh pada jumlah obat yang lepas dari basisnya yaitu semakin tinggi kelarutan bahan obat maka semakin tinggi jumlah obat yang lepas dari basisnya, sehingga efektivitas dan penetrasi obat melalui kulit meningkat (William and Barry, 2004). Untuk meningkatkan kelarutan dalam air dari obat-obatan yang kurang larut, dapat digunakan media berair yaitu poloxamer 407, kopolimer tidak beracun mengandung 70% *hydrophilic ethylene oxide units* dan 30% *hydrophobic propylene oxide units* yang berfungsi sebagai peningkatan pelarutan dan pelepasan obat yang bersifat tidak larut dalam air (Singh *et al.*, 2011). Komponen lain yang penting dalam formula gel adalah *gelling agent*. *Hydroxyl Propyl Methyl Cellulose* (HPMC) dipilih sebagai *gelling agent* karena dapat menghasilkan gel yang jernih dan bersifat netral serta memiliki viskositas yang stabil dalam penyimpanan jangka panjang (Rowe *et al.*, 2009). HPMC juga dapat membentuk hidrogel yang baik karena memiliki daya mengembang dalam air (Yati *et al.*, 2018).

Penelitian Wilona & Zuhrotun (2017) telah membuktikan bahwa pada poloxamer 407 dengan konsentrasi rendah tidak dapat membentuk gel jika dikombinasikan dengan HPMC yang juga memiliki konsentrasi rendah, sehingga jika poloxamer 407 berkonsentrasi rendah, maka konsentrasi HPMC dinaikkan.

Berdasarkan uraian tersebut, pada penelitian ini dilakukan optimasi formula gel Ibuprofen dengan kombinasi Poloxamer 407 sebagai *solubilizer* dan HPMC sebagai *gelling agent* untuk mendapatkan formula gel dengan sifat fisik yang baik berdasarkan pH, viskositas, daya lekat, daya sebar, dan penetrasi obat.

2. METODE

2.1 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah *Franz diffusion cell*, Spektrofotometer UV (Shimadzu 1280), magnetic stirrer (IKA RT 10), Viskometer *Brookfield* (Rion Viscometer VT.06), pH meter (O'Haus), neraca analitik, lemari pendingin, stopwatch, alat uji daya lekat, alat uji daya sebar, dan alat-alat gelas (pyrex).

Bahan yang digunakan adalah Ibuprofen (pemberian dari PT. Konimex), Poloxamer 407 (pemberian dari PT. Konimex), HPMC, Aquadest bebas CO₂, etanol 96% dan larutan dapar fosfat salin (kalium dihidrogenfosfat 0,2 M dan natrium hidroksida 0,2 N).

2.2 Jalannya penelitian

2.2.1 Factorial design

Berdasarkan Singh, Parhi & Garg (2011) didapatkan komponen dan level dalam Tabel 1.

Tabel 1. Komponen dan level formula berdasarkan literatur

Faktor	Level (%)	
	Bawah	Atas
Poloxamer 407	20	30
HPMC	2	4

Pada penerapan metode factorial design dengan perangkat lunak *Design Expert 11 (trial)* didapatkan komponen dan level formula pada Tabel 2.

Tabel 2. Komponen dan level formula berdasarkan factorial design

Faktor	Level (%)	
	Bawah	Atas
Poloxamer 407	20	30
HPMC	2	4

Desain formula optimasi berdasarkan *factorial design* didapatkan 4 formula dengan masing-masing 3 replikasi sediaan gel. Konsentrasi masing-masing komponen dapat dilihat dalam Tabel 3 sebagai berikut :

Tabel 3. Formula berdasarkan factorial design

Std	Run	Poloxamer 407 (gram)	HPMC (gram)
1	11	20	2
2	1	20	2
3	5	20	2
4	4	30	2
5	8	30	2
6	3	30	2
7	12	20	4
8	9	20	4
9	6	20	4
10	2	30	4
11	7	30	4
12	10	30	4

2.2.2 Pembuatan gel

Dua belas sediaan gel masing-masing dibuat dengan berat total 100 gram komposisi dengan berat masing-masing komponen sediaan gel dapat dilihat pada Tabel 4 berikut :

Tabel 4. Formula Gel

Formula	Run	Poloxamer 407 (gram)	HPMC (gram)	Ibuprofen (gram)	Aquadest ad (gram)
A 1	11	20	2	0,5	100
2	1	20	2	0,5	100
3	5	20	2	0,5	100
B 1	4	30	2	0,5	100
2	8	30	2	0,5	100
3	3	30	2	0,5	100
C 1	12	20	4	0,5	100
2	9	20	4	0,5	100
3	6	20	4	0,5	100
D 1	2	30	4	0,5	100
2	7	30	4	0,5	100
3	10	30	4	0,5	100

Bahan ditimbang sesuai yang tertera pada Tabel 4. Poloxamer 407 dilarutkan dalam aquadest dingin yang bersuhu (4-5°C) dengan pengadukan secara kontinyu menggunakan *magnetic stirrer* dengan pengadukan 500 rpm selama 90 menit (campuran A). HPMC dilarutkan dalam aquadest panas yang bersuhu (80-90°C) dengan pengadukan secara kontinyu menggunakan *magnetic stirrer* dengan

pengadukan 500 rpm (campuran B). Ibuprofen dilarutkan dalam ethanol 96% sebanyak 30 mL. Setelah larut, dimasukkan ke dalam campuran A sedikit demi sedikit hingga homogen, kemudian dimasukkan campuran B sedikit demi sedikit hingga homogen. Untuk memperoleh hasil yang maksimal, dimasukkan ke dalam lemari pendingin selama 24 jam. Setelah mencair, dikeluarkan dari lemari pendingin dan dimasukkan ke dalam pot gel hingga membentuk sediaan semi solid.

2.2.3 Evaluasi sifat fisik gel

Gel yang sudah membentuk sediaan semi solid diuji sifat fisiknya yaitu pengamatan organoleptik, pemeriksaan homogenitas, pengukuran pH, viskositas, daya sebar, dan daya lekat.

2.2.3.1 Pengamatan Organoleptik

Pengamatan organoleptik dilakukan selama 28 hari penyimpanan pada suhu kamar dalam wadah yang tersimpan baik. Pengamatan meliputi bentuk, warna, dan bau.

2.2.3.2 Pemeriksaan Homogenitas

Pemeriksaan homogenitas dilakukan selama 28 hari dengan dilihat ada tidaknya partikel-partikel kasar ketika sediaan dioleskan di antara dua kaca objek.

2.2.3.3 Pengukuran pH

Dilakukan pengukuran pH bertujuan untuk sediaan topikal, sehingga harus memenuhi rentang pH topikal yaitu 4,5-6,5 (Adnan, 2016). pH meter dikalibrasi terlebih dahulu menggunakan larutan dapar standar asam (pH 4), netral (pH 7), dan basa (pH 10). Sampel dibuat dengan konsentrasi 10% yaitu satu gram gel ibuprofen dilarutkan dalam 10 mL aquadest bebas CO₂. Kemudian diukur pH (Nurahmanto *et al.*, 2017).

2.2.3.4 Viskositas

Uji viskositas dilakukan di suhu ruang menggunakan alat viscometer (Rion VT 06) menggunakan spindle nomor 2. *Spindle* dicelupkan dalam 50 gram gel hingga terendam. Kemudian *spindle* berputar dan menunjukkan skala pada viskometer.

2.2.3.5 Daya Sebar

Ditimbang gel sebanyak 1 gram dan disiapkan cawan petri yang bagian 1 ditemplei kertas millimeter blok. Kemudian gel diletakkan di cawan petri bagian 1 dan ditimpa cawan petri bagian 2. Pembebanan diberikan dari beban 0 sampai 200 gram selama 1 menit. Pengukuran dihitung pada diameter gel yang menyebar (Widyawati *et al.*, 2017).

2.2.3.6 Daya Lekat

Ditimbang gel sebanyak 0,25 g dan disiapkan 2 buah kaca objek, kemudian kaca objek 1 ditentukan luas area yaitu 5 x 2,8 cm untuk uji dan dioleskan gel tersebut pada area yang sudah ditentukan sampai merata, kemudian ditutup dengan kaca objek 2, lalu diletakkan beban seberat 1 kg di atas kedua kaca objek tersebut yang sudah dilekatkan selama 5 menit yang bertujuan agar kaca objek dapat melekat dengan sempurna. Kaca objek dipasang pada alat uji daya lekat, kemudian dilepaskan beban seberat 80 g. Dicatat waktunya sampai kedua kaca objek terlepas.

2.2.4 Analisis Data

Data dari hasil uji sifat fisik gel diolah menggunakan perangkat lunak *Design Expert 11 (trial)* dengan metode *Factorial Design* untuk memperoleh formula yang optimum. Data hasil uji tersebut dimasukkan kedalam perangkat lunak dengan memasukkan kriteria formula optimum yang dapat dilihat dalam Tabel 5. Kriteria formula optimum diperoleh dari literatur. Kemudian perangkat lunak menghasilkan konsentrasi formula optimum untuk poloxamer 407 dan HPMC, serta hasil prediksi formula optimum. Formula optimum dibuat dengan 3 kali replikasi dan diuji berdasarkan sifat fisik gel. Data yang diperoleh dibandingkan dengan hasil prediksi, lalu dianalisis menggunakan perangkat lunak SPSS dengan metode *One Sample T-test*. Kemudian gel dari formula optimum dilakukan uji penetrasi obat menggunakan alat *Franz diffusion cell*.

Tabel 5. Kriteria formula optimum gel

Respon	Kriteria	Goal	Importance
pH	4,5-6,5	<i>In range</i>	+++
Viskositas	50-200	<i>In range</i>	+++
Daya Sebar	3-7	<i>In range</i>	+++
Daya Lekat	1-3	<i>Maximize</i>	+++

2.2.5 Uji stabilitas formula optimum

Stabilitas gel meliputi pengamatan organoleptik (warna, bentuk dan bau), homogenitas, pH, viskositas, daya sebar, dan daya lekat. Uji stabilitas ini dilakukan pada hari ke 0 dan 28.

Pada pengamatan organoleptik dapat dilihat secara visual dari warna dan bentuk, sedangkan bau menggunakan indra penciuman. Pada pengamatan tersebut diamati apakah ada perubahan dari awal sampai akhir pengujian stabilitas. Homogenitas, pH, viskositas, daya sebar, dan daya lekat dilakukan seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya, namun uji ini dilakukan pada hari ke 0 dan 28. Hasil uji stabilitas pada hari ke 0 dan 28 dibandingkan menggunakan uji t berpasangan dengan melihat apakah ada perbedaan yang signifikan atau tidak.

2.2.6 Uji penetrasi obat

2.2.6.1 Penentuan panjang gelombang maksimum (λ_{maks})

Ditimbang seksama 10 mg Ibuprofen, dimasukkan ke dalam labu takar 100 mL, dilarutkan dengan larutan dapar fosfat salin (PBS) pH $7,4 \pm 0,05$ 100 mL sehingga diperoleh konsentrasi 100 $\mu\text{g/mL}$. kemudian diambil 1 mL dilarutkan dalam 10 mL PBS pH $7,4 \pm 0,05$, diperoleh konsentrasi 10 $\mu\text{g/mL}$. Selanjutnya dibaca absorbansi pada spektrofotometer UV. Menurut literatur λ_{maks} ibuprofen sebesar 263 nm (Gavrilin *et al.*, 2000).

2.2.6.2 Pembuatan kurva baku Ibuprofen

Dibuat larutan baku 1000 $\mu\text{g/mL}$, dibuat seri konsentrasi dengan pengenceran bertingkat dengan konsentrasi 500; 250; 125; 62,5 dan 31,25 $\mu\text{g/mL}$. Dibaca absorbansi di spektrofotometer UV.

2.2.6.3 Validasi metode

a) Linearitas

Linearitas dievaluasi dengan regresi linier antara konsentrasi dengan absorbansi. Kemudian dihitung nilai (r). Kriteria keberterimaannya adalah jika $r > 0,98$ (Gandjar and Rohman, 2013).

b) Akurasi

Akurasi merupakan parameter kedekatan hasil uji dengan nilai sebenarnya dengan membuat 4 kelompok basis gel sebanyak 25 mg. Kelompok pertama tanpa penambahan zat aktif, kelompok kedua ditambah 80% zat aktif, kelompok ketiga ditambah 100% zat aktif, dan kelompok keempat ditambah 120% zat aktif dari konsentrasi yang telah dibuat, masing-masing dilakukan 3 replikasi. Kemudian dihitung nilai perolehan kembali ($\% \text{ recovery}$). Kriteria keberterimaannya adalah $\text{RSD} < 1\%$ dan angka perolehan kembali antara 98-102% (Gandjar and Rohman, 2013).

c) Presisi ripitabilitas

Presisi ripitabilitas merupakan parameter untuk melihat tingkat kedekatan hasil uji pada hari yang sama, sampel yang sama, analis yang sama, atau pada kondisi kerja yang normal. Larutan dengan konsentrasi yang telah dibuat, dilakukan 5 replikasi. Kemudian dihitung nilai RSD. Kriteria keberterimaannya adalah nilai $\text{RSD} < 2\%$ (Kesur *et al.*, 2012).

2.2.6.4 Uji penetrasi gel Ibuprofen

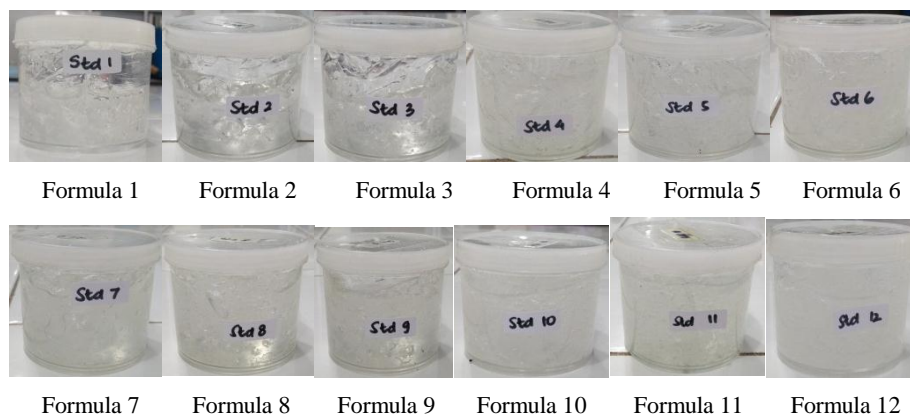
Alat uji penetrasi yang digunakan adalah *Franz diffusion cell* (sel difusi Franz). Kompartemen reseptor diisi dengan dapar fosfat salin pH 7,4 sebanyak 11 mL dan dijaga suhunya $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, serta diaduk dengan stirer dengan kecepatan 400 rpm. Kemudian membran PVDF (*Polyvinylidenedifluoride*) 25 mm diletakkan di antara kompartemen donor dan reseptor. Gel

diaplikasikan pada permukaan membran. Sampel diambil sebanyak 3 mL pada menit ke 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 390 dan 420 dari kompartemen reseptor menggunakan syringe dan segera digantikan dengan PBS pH 7,4 sejumlah volume yang sama. Sampel diukur kadarnya dengan mencari absorbansi pada spektrofotometer UV.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Uji Organoleptik

Pengamatan organoleptik dilakukan selama 28 hari penyimpanan pada suhu kamar dalam wadah yang tersimpan baik. Pengamatan meliputi bentuk, warna, dan bau. Pada uji organoleptik dapat dilihat Gambar 1. dan Tabel 6.



Gambar 1. Pemeriksaan organoleptis gel dari formula 1 sampai 12

Tabel 6. Hasil pengamatan gel secara organoleptis

Formula	Warna	Bentuk	Bau
1	Bening	Semi solid	Berbau
2	Bening	Semi solid	Berbau
3	Bening	Semi solid	Berbau
4	Putih	Semi solid	Berbau
5	Putih	Semi solid	Berbau
6	Putih	Semi solid	Berbau
7	Bening	Semi solid	Berbau
8	Bening	Semi solid	Berbau
9	Bening	Semi solid	Berbau
10	Putih	Semi solid	Berbau
11	Putih	Semi solid	Berbau
12	Putih	Semi solid	Berbau

3.2 Uji Homogenitas

Pada formula 1 sampai 12 menghasilkan gel yang homogen karena saat gel dioleskan diantara dua kaca objek tidak terdapat partikel-partikel kasar.

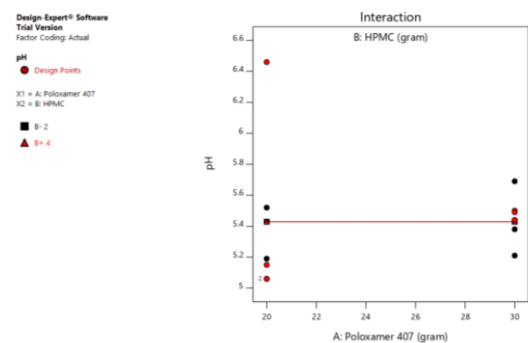
3.3 Uji pH

Pada uji pH dengan perbedaan konsentrasi poloxamer 407 dan HPMC terhadap respon pH gel tidak menunjukkan model yang signifikan pada *Design Expert* yang artinya perbedaan konsentrasi poloxamer 407 dan HPMC terhadap respon pH tidak dapat dijelaskan menggunakan model apapun yang ada di *Design Expert*. Grafik interaksi menunjukkan konsentrasi poloxamer 407 dan HPMC menghasilkan garis lurus. Hasil uji pH dapat dilihat menggunakan metode *Factorial Design* dengan persamaan 1.

$$Y = 5,42917 \quad (1)$$

Keterangan Y = respon pH

Pada uji ANOVA tidak menghasilkan variabel A dan B hanya intercept, artinya poloxamer 407 dan HPMC tidak mempengaruhi respon pH.



Gambar 2. Interaksi uji pH

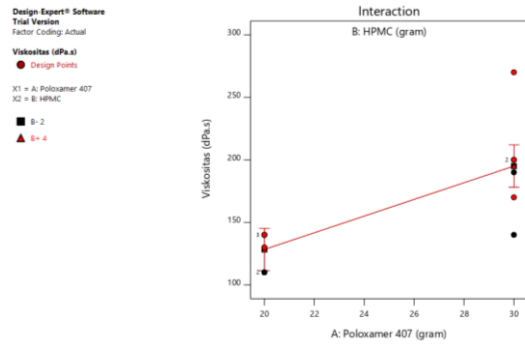
3.4 Uji viskositas

Hasil uji viskositas dapat dilihat menggunakan metode *Factorial Design* dengan persamaan 2.

$$Y = 161,67 + 33,33 (A) \quad (2)$$

Keterangan Y = respon viskositas; A = poloxamer 407

Dari persamaan 2 dapat disimpulkan bahwa poloxamer 407 merupakan satu-satunya faktor yang mempengaruhi peningkatan viskositas karena hanya terdapat variabel A dan koefisiennya bernilai positif, sedangkan konsentrasi HPMC tidak berpengaruh terhadap respon viskositas. Dapat dilihat dari Gambar 3. Semakin tinggi konsentrasi poloxamer 407 dan HPMC dapat meningkatkan viskositas (Dumortier *et al.*, 2006; Arwani, 2017).



Gambar 3. Interaksi uji viskositas

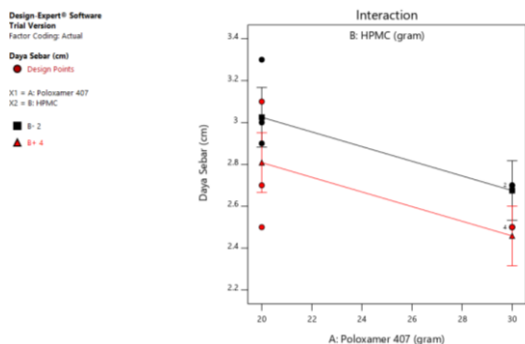
3.5 Uji daya sebar

Hasil uji daya sebar dapat dilihat menggunakan metode *Factorial Design* dengan persamaan 3.

$$Y = 2,74 - 0,1750 (A) - 0,1083 (B) \quad (3)$$

Keterangan Y = respon daya sebar; A = poloxamer 407; B = HPMC

Dari persamaan yang dihasilkan dari uji daya sebar nilai A dan B bernilai (-) yang mempunyai arti bahwa penambahan konsentrasi poloxamer 407 dan HPMC dapat menurunkan daya sebar. Pada Gambar 4, grafik interaksi menunjukkan bahwa HPMC level rendah dengan kenaikan poloxamer 407 dapat menurunkan daya sebar (garis merah) dan HPMC level tinggi dengan kenaikan poloxamer 407 dapat menurunkan daya sebar (garis hitam). Penurunan daya sebar ini disebabkan karena perbedaan konsentrasi masing-masing formula menyebabkan perbedaan viskositas gel yang dihasilkan, dimana viskositas berbanding terbalik dengan daya sebar (Arikumalasari *et al.*, 2013).



Gambar 4. Interaksi uji daya sebar

3.6 Uji daya lekat

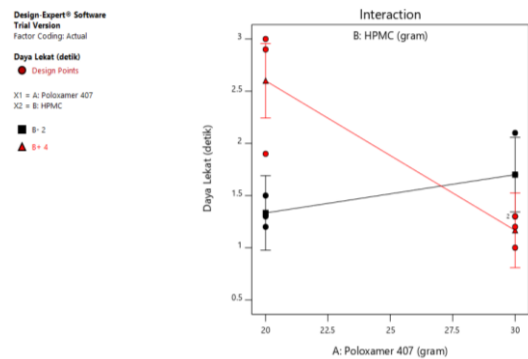
Hasil uji daya lekat dapat dilihat menggunakan metode *Factorial Design* dengan persamaan 4.

$$Y = 1,70 - 0,2667 (A) + 0,1833 (B) - 0,4500 (AB) \quad (4)$$

Keterangan Y = respon daya lekat; A = poloxamer 407; B = HPMC; AB = interaksi poloxamer 407 dan HPMC

Dari persamaan 4 menunjukkan nilai A (-), B (+) dan AB (-). Nilai negatif pada poloxamer 407 menunjukkan bahwa poloxamer 407 menurunkan daya lekat. Nilai positif pada HPMC menunjukkan bahwa HPMC dominan meningkatkan daya lekat. Nilai negatif dari interaksi menunjukkan bahwa

poloxamer 407 dan HPMC menurunkan daya lekat. Dari Gambar 5, grafik interaksi menunjukkan bahwa HPMC level rendah dengan kenaikan poloxamer 407 dapat meningkatkan daya lekat (garis hitam) dan HPMC level tinggi dengan kenaikan poloxamer 407 dapat menurunkan daya lekat (garis merah). Semakin tinggi konsentrasi poloxamer 407 dan HPMC, maka semakin besar daya lekat yang dihasilkan (Dumortier *et al.*, 2006; Setyowati, 2018).



Gambar 5. Interaksi uji daya lekat

3.7 Penentuan titik optimum

Optimasi dilakukan pada faktor poloxamer 407 dan HPMC dengan respon pH, viskositas, daya lekat dan daya sebar. Hasil uji diolah menggunakan metode *Factorial Design* dengan memasukkan *goal*, batas atas dan bawah, dan *importance* pada Tabel 5.

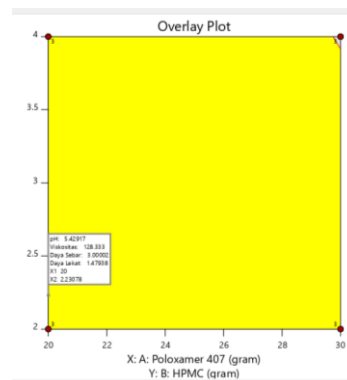
Pada uji pH diatur *in range* 4,5-6,5 karena menurut Adnan (2016) pH kulit dalam rentang 4,5-6,5. Pada uji viskositas diatur *in range* karena viskositas semi solid yang baik 50-200 dPa.s dan uji daya sebar dipilih *in range* karena daya sebar gel dalam rentang 3-7 cm (Nurahmanto *et al.*, 2017). Pada uji daya lekat diatur *maximize* karena daya lekat pada sediaan gel sebaiknya >1 detik (Afianti and Murrukmiyadi, 2015).

Optimasi formula gel didapatkan komponen poloxamer 407 20% dan HPMC 2,23% dengan nilai *desirability* 0,240. *Desirability* dianggap baik jika mendekati nilai 1. *Desirability* pada penelitian ini rendah karena rentang pada kriteria terlalu sempit sehingga gel yang dapat masuk dalam kriteria yang ditetapkan hanya sedikit. Formula optimum akan diprediksi menghasilkan respon pH, viskositas, daya sebar dan daya lekat dengan nilai yang dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 7. Hasil optimasi formula gel Ibuprofen

Respon	Prediksi
pH	5,42917
Viskositas	128,333
Daya sebar	3
Daya sebar	1,47949

Overlay plot hasil prediksi dapat dilihat pada gambar 6. Warna kuning menunjukkan bahwa setiap uji memenuhi persyaratan yang ditentukan dari semua formula.



Gambar 6. Overlay plot formula optimum

3.8 Hasil uji verifikasi formula optimum

Hasil verifikasi tiap pengujian dibandingkan dengan hasil prediksi pada *Design Expert (trial)* dianalisis menggunakan statistik dari perangkat lunak SPSS dengan metode *one sample t-test* dapat dilihat pada Tabel 9.

Tabel 8. Hasil kedekatan antara verifikasi dan prediksi

Pengujian	Hasil Prediksi	Hasil Verifikasi	Signifikasi	Kesimpulan
pH	5,42917	5,4567 ± 0,13	0,760	Tidak signifikan
Viskositas	128,333	120 ± 10	0,286	Tidak signifikan
Daya sebar	3	2,8333 ± 0,25	0,379	Tidak signifikan
Daya lekat	1,47949	1,7333 ± 0,25	0,233	Tidak signifikan

Hasil uji statistik pada uji pH, viskositas, daya lekat dan daya sebar adalah tidak signifikan dengan masing-masing parameter memiliki nilai signifikansi $p > 0,05$. Formula gel verifikasi menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan dengan hasil prediksi, sehingga data yang dihasilkan dapat dipercaya (valid).

3.9 Analisis uji stabilitas

Pada stabilitas organoleptik (warna, bentuk, dan bau) antara hari ke 0 dan 28 tidak ada perbedaan karena gel masih bening, bentuk semi solid dan berbau. Pada uji homogenitas antara hari ke 0 dan 28 tidak ada perbedaan karena tetap homogen. Pada stabilitas uji pH, viskositas, daya sebar dan daya lekat dapat dilihat pada Tabel 10.

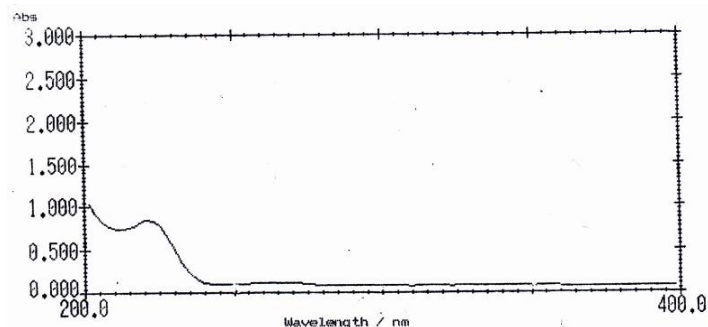
Tabel 9. Analisis uji t berpasangan stabilitas formula optimum

Respon	Hari ke 0	Hari ke 28	Signifikasi	Kesimpulan
pH	5,4567 ± 0,13	5,4300 ± 0,04	0,776	Tidak signifikan
Viskositas	120 ± 10	123,33 ± 5,77	0,742	Tidak signifikan
Daya sebar	2,7233 ± 0,06	2,6733 ± 0,10	0,260	Tidak signifikan
Daya lekat	1,7333 ± 0,25	1,8333 ± 0,32	0,707	Tidak signifikan

3.10 Uji penetrasi obat

3.10.1 Penentuan panjang gelombang maksimum (λ_{maks})

Pada konsentrasi 10 $\mu\text{g/mL}$ diperoleh panjang gelombang maksimum seperti yang tertera pada Gambar 7.



Gambar 7. Grafik panjang gelombang Ibuprofen

Dari grafik diatas, diperoleh λ_{maks} 264 nm merupakan λ_{maks} yang tidak jauh berbeda dari penelitian Gavrilin *et al.* (2000) yaitu 263 nm.

3.10.2 Kurva baku Ibuprofen

Dari larutan 5 seri konsentrasi yang telah dibuat yaitu 500; 250; 125; 62,5 dan 31,25 $\mu\text{g/mL}$, dibaca absorbansinya dengan λ_{maks} 264 nm. Hasil absorbansi dapat dilihat pada Tabel 10.

Tabel 10. Seri kadar konsentrasi

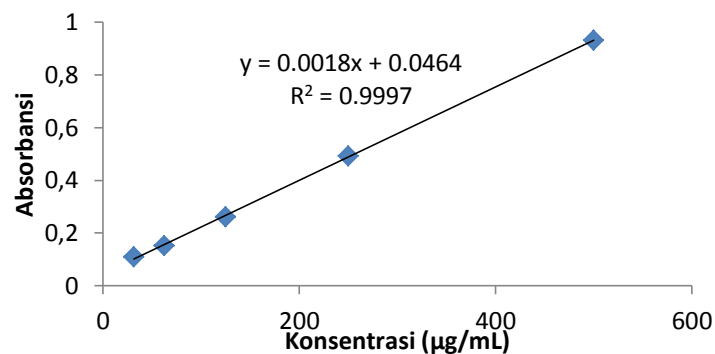
Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$ atau ppm)	Absorbansi
31,25	0,109
62,5	0,152
125	0,262
250	0,492
500	0,931

Dari Tabel 10. diperoleh kurva baku dengan persamaan 5.

$$Y = 0,0018x + 0,0414 \quad (5)$$

3.10.3 Validasi metode

Linearitas diperoleh dengan cara mengolah data antara konsentrasi (x) dengan absorbansi (y) yang diperoleh dari kurva kalibrasi menggunakan persamaan regresi linier. Sehingga didapatkan persamaan $y = 0,0018x + 0,0464$ dengan nilai $r = 0,9997$ yang dapat dilihat pada Gambar 8.



Gambar 8. Grafik kurva kalibrasi Ibuprofen

Akurasi diukur sebagai banyaknya analit yang diperoleh kembali, perolehan kembali dilakukan 4 kelompok yaitu tanpa penambahan larutan baku, penambahan larutan baku 80%, 100%, dan 120% ditambahkan ke dalam larutan sampel. Nilai rata-rata perolehan kembali (*% recovery*) dapat dilihat pada Tabel 11.

Tabel 11. Uji akurasi ibuprofen

% penambahan	Absorbansi	Kadar sampel terukur (µg/mL atau ppm)	% recovery
0	0,074	18,28	-
	0,073	17,72	-
	0,074	18,28	-
80%	0,768	407,60	101,90%
	0,767	407,04	101,76%
	0,767	407,04	101,76%
100%	0,979	525,97	105,19%
	0,976	524,29	104,85%
	0,979	525,97	105,19%
120%	1,092	589,36	98,22%
	1,089	587,68	97,94%
	1,091	588,80	98,13%
	Rata-rata		101,66%

Presisi diukur dengan melakukan 5 kali replikasi pada konsentrasi 125 µg/mL. Kemudian absorbansi yang diperoleh dihitug RSD. Nilai RSD dapat dilihat pada Tabel 12.

Tabel 12. Uji presisi ibuprofen

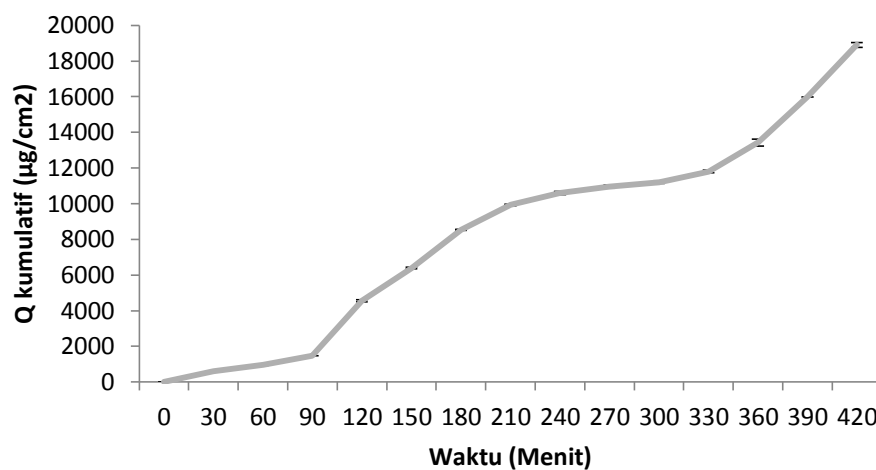
Konsentrasi (µg/mL atau ppm)	Absorbansi	SD	%RSD
125	0,344	0,00445	1,2
	0,356		
	0,347		
	0,350		
	0,350		

Pada Gambar 8. menunjukkan hasil yang linier yaitu $r = 0,9999$. Pada Tabel 11. menunjukkan hasil *% recovery* = 101,66%. Pada Tabel 12. menunjukkan hasil RSD = 1,2%. Masing-masing hasil tersebut memenuhi syarat sesuai dengan literatur. Sehingga hasil analisis

menggunakan spektrofotometer UV yang telah divalidasi dapat digunakan untuk menentukan kadar ibuprofen dalam gel.

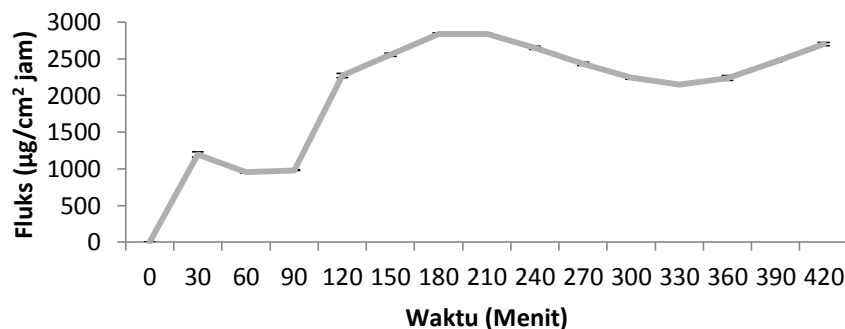
3.10.4 Uji penetrasi gel ibuprofen

Uji penetrasi ini bertujuan untuk mengetahui jumlah ibuprofen yang tertransportasi melalui kulit per satuan luas dan satuan waktu. Pada Gambar 9, menunjukkan bahwa jumlah kumulatif gel ibuprofen yang terpenetrasi terhadap waktu semakin meningkat. Nilai jumlah kumulatif ibuprofen dalam gel menunjukkan banyaknya kadar ibuprofen yang terdapat dalam cairan kompartemen dan sebagian ibuprofen tertinggal di dalam membran PVDF.



Gambar 9. Grafik jumlah kumulatif gel ibuprofen per luas area dari formula optimum

Fluks merupakan jumlah zat aktif yang melewati membran per satuan waktu. Grafik fluks pada Gambar 10, menunjukkan peningkatan kecepatan penetrasi dari sediaan ke dalam kulit yang ditandai dengan meningkatnya garis pada grafik. Uji penetrasi selama 7 jam belum menunjukkan kondisi *steady state* sehingga belum ditemukan fluks gel ibuprofen yang konstan pada setiap waktu. Menurut hukum Ficks I, fluks penetrasi berbanding lurus dengan jumlah kumulatif.



Gambar 10. Grafik fluks terhadap waktu dari formula optimum

4. PENUTUP

Poloxamer 407 dominan dalam meningkatkan viskositas, sedangkan HPMC dominan dalam meningkatkan daya lekat. Kombinasi dari keduanya dapat menurunkan daya sebar. Konsentrasi formula optimum gel adalah poloxamer 407 20% dan HPMC 2,23% dengan nilai *desirability* 0,240. Uji stabilitas formula optimum seperti uji organoleptik, homogenitas, pH, viskositas, daya sebar dan daya lekat yang stabil antara hari ke 0 dan 28. Jumlah kumulatif formula optimum gel ibuprofen yang terpenetrasi per luas area selama 7 jam adalah 18909,209 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Nilai tersebut menunjukkan kadar ibuprofen yang terdapat dalam cairan reseptor.

PERSANTUNAN

Terimakasih kepada PT KONIMEX Pharmaceutical Laboratories Kabupaten Sukoharjo telah mendukung penelitian ini dengan memberikan bahan yaitu poloxamer 407 dan ibuprofen.

DAFTAR PUSTAKA

- Adnan J., 2017, Formulasi Gel Ekstrak Daun Beluntas (*Pluceaindica* L.) dengan Na CMC sebagai Basis Gel, *Journal of Pharmaceutical Science and Herbal Technology*, 1 (1), 41–44.
- Afianti H.P. and Murrukmiyadi M., 2015, Pengaruh Variasi Kadar Gelling Agent Antibakteri Sediaan Gel Ekstrak Etanolik Kemangi (*Ocimum basilicum* L.), *Majalah Farmasetik*, 11 (2), 307–315.
- Arikumalasari J., Dewantara I G.N.A. and Wijayanti N.P.A., 2013, Optimasi HPMC Sebagai Gelling Agent dalam Formula Gel Ekstrak Kulit Buah Manggis, *Jurusan Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana*, 2 (3), 145-147.
- Arwani, M., Suprpto, 2017, Optimasi Kombinasi Karbomer 934 dan HPMC terhadap Aktivitas Gel Antijerawat Ekstrak Etanolik Kulit Buah Manggis (*Garcinis mangosiana* L.) dengan Metode Factorial Design, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Dumortier G., Grossiord J.L., Agnely F. and Chaumeil J.C., 2006, A Review of Poloxamer 407 Pharmaceutical and Pharmacological Characteristics, *Pharmaceutical Research*, 23 (12), 2709–2728.
- Fatmawaty A., Subehan and Muliawati, 2016, Formulasi dan Evaluasi Kestabilan Fisik Gel Niosom Ekstrak Etanol Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.), *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Science*, 1 (1), 38-44.
- Gandjar I.G. and Rohman A., 2013, *Kimia Farmasi Analisis edisi XI*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta.
- Gavrilin M. V., Fat'yanova E.A., Lukashova L.A., Kompantseva E. V. and Ziep C., 2000, Effect of Crystallization Conditions on the Solubility of Ibuprofen, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 34 (10), 555–557.
- Kesur B.R., Salunkhe V.R. and Magdum C.S., 2012, Development and Validation of UV Spectrophotometric Method for Simultaneous Estimation of Ibuprofen and Famotidine in Bulk and Formulated Tablet Dosage Form, *Eurasian Journal of Analytical Chemistry*, 4 (4), 272.
- Lecy C.F., Armstrong L.L., Goldman M.P. and Lance L.L., 2009, Drug Information Handbook,

17th Edition, *American Pharmacists Association*.

- Nurahmanto D., Mahrifah I.R., Firda R., Imaniah N. and Rosyidi V.A., 2017, Formulasi Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen : Studi Gelling Agent Dan Senyawa Peningkat, *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 3 (1), 96–105.
- Rowe R., Sheskey P. and Quinn M., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th ed*, Pharmaceutical Press, London.
- Setyowati, T., Setiyadi, G., 2018, Optimasi HPMC dan Propilenglikol dalam Sediaan Gel Ekstrak Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale* Rose. Var. Rubrum) dengan Menggunakan Metode Simplex Lattice Design, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Singh S., Parhi R. and Garg A., 2011, Formulation of Topical Bioadhesive Gel of Aceclofenac using 3-level Factorial Design, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 10 (3), 435–445.
- Sweetman S. C., 2009, Martindale : The Complete Drug Reference 36th ed, Pharmaceutical Press, London.
- Widyawati L., Mustariani B. A. A. and Purmafitriah E., 2017, Formulasi Sediaan Gel Hand Sanitizer Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona Muricata* Linn) Sebagai Antibakteri Terhadap *Staphylococcus Aureus*, *Jurnal Farmasetis*, 6 (2), 47–57.
- William, A. C. and Barry, B. W., 2004, Penetration Enhancer, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56, 603-618.
- Wilona N. and Zuhrotun A., 2017, Review : Formulasi Sediaan In-Situ Gel Oftalmik dengan Menggunakan Kombinasi Basis Poloxamer 407 dan HPMC, *Farmaka Suplemen*, 15 (2), 97–100.
- Yati K., Jufri M., Gozan M., Mardiasuti and Dwita L. P., 2018, Pengaruh Variasi Konsentrasi Hidroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) terhadap Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Tembakau (*Nicotiana tabaccum* L.), dan Aktivitasnya terhadap *Streptococcus mutans*, *Pharmaceutical Science and Research*, 5 (3), 133-141.